

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/505, 9/00, 9/02, 9/16, 47/00, 45/06, A61P 15/10	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/07597 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Februar 2000 (17.02.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/05465 (22) Internationales Anmeldedatum: 30. Juli 1999 (30.07.99) (30) Prioritätsdaten: 198 34 506.2 31. Juli 1998 (31.07.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRÜNGMANN, Thomas [DE/DE]; Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE). (74) Anwalt: ZEH-HERWERTH, Dagmar; Hexal AG, Industries- trasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: TRANSMUCOSAL THERAPEUTIC SYSTEM FOR ADMINISTERING SILDENAFIL (54) Bezeichnung: TRANSMUCOSALES THERAPEUTISCHES SYSTEM ZUR ANWENDUNG VON SILDENAFIL (57) Abstract <p>The invention relates to a transmucosal therapeutic system comprising a content of sildenafil or comprising one of the pharmaceutically safe salts thereof.</p> (57) Zusammenfassung <p>Transmucosales therapeutisches System mit einem Gehalt an Sildenafil oder einem seiner pharmazeutisch unbedenklichen Salze.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Transmucosales therapeutisches System zur Anwendung von Sildenafil

Die Erfindung betrifft ein wirkstoffhaltiges transmucosales System zur Anwendung von Sildenafil oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen.

Sildenafil [1-(4-ethoxy-3-(6,7-dihydro 1-methyl-7-oxo-3-propyl 1H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-5-yl)phenylsulfonyl)-4-methyl piperazin] stellt einen sehr selektiven cyclischen-Guanosinmonophosphat (cGMP)-spezifischen Phosphodiesterase (PDE)-Typ-5-Hemmer dar, der zur Behandlung sowohl von organisch als auch von psychisch bedingter Impotenz entwickelt wurde.

Bisher ist der Wirkstoff Sildenafil nur in Form einer oral zu verabreichenden Tablette mit einem Wirkstoffgehalt von 25mg, 50 mg oder 100 mg bekannt, wobei die Bioverfügbarkeit bei nur 40% liegt. Der im Normalfall verabreichte Wirkstoffgehalt beträgt 50 mg, wobei max. einmal am Tag eine Tablette genommen werden darf. Die Tablette sollte, um ihre therapeutische Wirkung zu zeigen, mindestens eine Stunde, bei vorherigem Verzehr von fetten Lebensmitteln 1,5 Stunden vor Bedarf eingenommen werden. Das sexuelle Verhalten der Patienten entbehrt somit einer gewissen Spontaneität, was eine doch sehr beträchtliche Einschränkung für diese darstellt. Für Personen, denen die orale Einnahme von Tabletten Schwierigkeiten bereitet, stellt die Einnahme dieses Wirkstoffes eine teilweise unüberwindbare Hürde dar.

Aufgrund der sofortigen Metabolisierung des größten Teils des oral verabreichten Sildenafil in der Leber (first path-effect) zum N-demethylierter Metabolit, der nur eine Aktivität von 50% im Vergleich zur Muttersubstanz aufweist und weiter zu inaktiven Metaboliten umgewandelt wird, erfolgt ein beträchtlicher Wirkstoffverlust, der durch eine der Tablette vermehrt zugesetzten Wirkstoffmenge ausgeglichen werden muß. Dieses führt zu einem erhöhten Wirkstoffverbrauch, welcher mit nicht unerheblichen Kosten verbunden ist. Zudem treten häufig Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Durchfall, Gesichtsrötungen oder verstopfte Nasen auf, die durch die Metaboliten hervorgerufen werden können.

Die Aufgabe der Erfindung ist es nun, ein transmucosales therapeutisches System zur Anwendung von Sildenafil oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen bereitzustellen, wobei die Nachteile der oralen Darreichungsform vermieden und die Patienten-Compliance verbessert werden sollen.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Sildenafil oder dessen pharmazeutisch wirksamen Salze derart effektiv durch die Schleimhäute absorbiert werden, daß sehr schnell ein therapeutisch wirksamer Blutplasmaspiegel erreicht wird, ohne dabei eine Irritation der Schleimhäute hervorzurufen. Durch die schnelle und vollständige Absorption durch die Schleimhaut wird der gleiche therapeutische Effekt wie bei der oralen Darreichungsform erreicht, nur wesentlich schneller und ohne eine Verursachung der häufig auftretenden Nebenwirkungen. Der Wirkstoff gelangt bei Verwendung des transmucosalen therapeutischen Systems direkt systemisch zur Wirkung, wodurch die Bioverfügbarkeit beträchtlich erhöht und die Höhe der Dosierung gesenkt wird. Dieses hat zum einen eine verbesserte Wirtschaftlichkeit und zum anderen eine geringere Belastung des Organismus durch den Wirkstoff zur Folge, da die Beeinträchtigung der Leber durch die Metabolisierung verringert werden kann. Die Patienten-Compliance wird ebenso verbessert, da die evtl. vorkommenden Schwierigkeiten bei der Tabletteneinnahme umgangen werden und durch die umgehende Erreichung eines therapeutisch wirksamen Blutplasmaspiegels die Freiheit und die Spontaneität im Liebesleben gewährleistet ist.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch ein transmucosales therapeutisches System mit einem Gehalt an Sildenafil oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen gelöst. Als mögliche Salze kommen die Säureadditionssalze wie die

Hydrochloride oder die Halogenide, Sulfate, Phosphate, Citrate Acetate, Maleate, Succinate, Ascorbate sowie Carbonate in Frage.

Sildenafil oder dessen pharmazeutisch unbedenkliche Salze können ferner in Kombination mit weiteren bekannten Wirkstoffen, vor allem spezifischen und unspezifischen Cytochrom P450 (CYP) Inhibitoren, angewendet werden.

Durch Kombination von Sildenafil mit einem CYP-Inhibitor wie Erythromycin, Cimetidin, Ketoconazol, Itraconazol oder Mibefradil wird die Konzentration im Blutplasma gesteigert und der Abbau bzw. die Ausscheidung verzögert. Die schnelle Anflutung wird somit bei einer verringerten Sildenafilmenge trotzdem beibehalten bzw. beschleunigt.

Durch das erfindungsgemäße transmucosale therapeutische System werden die nasalen, buccalen und rektalen Schleimhäute angesprochen, wobei die buccalen und nasalen Schleimhäute eine bessere Durchlässigkeit aufweisen.

Das erfindungsgemäße transmucosale therapeutische System, welches zur nasalen Verabreichung dient, kann in der Form von Sprays (Lösung und Suspension), Tropfen, Gelen, Pudern oder Cremes vorliegen. Als Sprayformen können Treibmittel- und Pumpsprays verwendet werden.

Das erfindungsgemäße transmucosale therapeutische System, welches zur buccalen Verabreichung dient, kann in der Form von Sprays (Lösung und Suspension), Lutschtabletten, -pastillen, an der Mundschleimhaut haftenden Tabletten oder Oblaten und Kaugummis vorliegen.

Das erfindungsgemäße transmucosale therapeutische System, welches zur rektalen Verabreichung dient, kann als Zäpfchen vorliegen, wobei die dem Stand der Technik entsprechenden Zusatzstoffe z.B. Hartfett und Phospholipide verwendet werden.

Die zur nasalen und/ oder buccalen Verabreichung dienenden erfindungsgemäßen Lösungen oder Suspensionen können als wäßriges System oder als Liposomensystem oder als annähernd wasserfreies öliges System vorliegen.

Als Absorptionsverstärker können für das erfindungsgemäße transmucosale System ein- und/oder mehrwertige aliphatische, cycloaliphatische und /oder aromatisch- aliphatische Alkohole mit jeweils bis zu acht C- Atomen, z.B. Ethanol, 1,2-Propandiol, Dexpanthenol und/ oder Polyethylenglykol; Alkohol/ Wasser- Gemische; gesättigte und/ oder ungesättigte
 5 Fettalkohole mit jeweils 8- 18 C- Atomen; Natriumdeoxycholat; Natriumcaprylat; Natriumcaproat; Natriumlaurylsulfat; Polyoxylen-9-laurylether; Natriumtaurocholat, Glucuronsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure Dimethyl- β -Cyclodextrin, Permethyl- β -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin, randomisiertes methyliertes β -Cyclodextrin, Carboxymethyl- β -Cyclodextrin, Maltosyl- β -Cycodextrin, γ -Cyclodextrin,
 10 Natriumtaurofusidat, Natriumglykocholat, Laureth-9 und/ oder α -Lecithin und Natriumsalicylat verwendet werden.

Weitere Bestandteile der nasalen und/ oder buccalen Darreichungsformen können Lösungsvermittler, Antioxidantien, Konservierungsstoffe, Feuchthaltemittel, Geliermittel,
 15 Puffer und Aroma- bzw. Geschmacksstoffe sowie andere übliche Hilfsstoffe sein.

Als Lösungsvermittler können Glycol, Ethanol, Isopropanol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Transcutol, mittelkettige Glyceride, Genapol®, Natriumdodecylsulfat, , Natriumcetylstearylsulfat, Natriumdioctylsulfosuccinat, Cetylstearylalkohol, Cetylalkohol,
 20 Stearylalkohol, Cholesterol, Sorbitanmonooleat, Sorbitanmonopalmitat, Sorbitanmonostearat, Sorbitantri-oleat, Sorbitantristearat, Sorbitanmonolaurat, Polysorbat 20, Polysorbat 60, Polysorbat 80, Polysorbat 40, Macrogol-1500-glyceroltriricinnoleat, Macrogol-Glycerolhydroxystearat, Macrogol-1000-Glycerolmonolaurat, Macrogol-1000.Glycerolmonolaurat, Macrogol-1000-Glycerolmonooleat, Macrogolstearat,
 25 Polyoxyl40stearat, Polyoxyl50stearat, Polyoxyl23laurylether, Polyoxyl20cetostearylether, Polyoxyl10olylether, Glycerolmonostearat, Poloxamer, Cyclodextrin, Lysophosphatidylcholin, Lysophosphatidylglycerol, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin, Phosphatidylinosit(ol)e, Spingophospholipide und/ oder Labrosol verwendet werden.

30 Als Antioxidantien können Natriummetabisulfat, Natriumbisulfat, α -Tocopherol, α -Tocopherolester (α -Tocopherolpropylenglykolsuccinat, α -Tocopherolacetat, α -Tocopherolsuccinat), Ascorbinsäure, Ascorbinsäureester (-myristat, -palmitat und -stearat), β -

Carotin, Cystein, Acetylcystein, Folsäure (Vitamin-B₂-Gruppe), Phytinsäure, cis- und/ oder trans-Urocansäure, Karnosin (N-β-Alanin-L-Histidin), Histidin, Flavone, Flavonoide, Lycopin, Tyrosin, Gluthation, Gluthationester, α-Liponsäure, Ubichinon, Nordihydroguaiaretsäure (NDGA), Gallussäureester (Ethyl-, Propyl-, Octyl-, Dodecylgallat),
5 Phosphorsäurederivate (Monophosphate, Polyphosphate), Butylhydroxytoluol (BHT), Butylhydroxyanisol (BHA), Tetraoxydimethylbiphenyl (TDBP), Polyalkohole, Citronensäure, Weinsäure, Edetinsäure (EDTA als Di-Na- oder Di-Na-Ca-Salz), Coniferylbenzoat und/ oder deren Derivate in kleinen Mengen zur Wirkstoffstabilisierung zugesetzt werden.

10 Als Konservierungsstoffe gegen Bakterien können Paraben, Benzalkoniumchlorid, Chlorobutanol und Benzylalkohol in geringen Mengen zugesetzt werden.

Zur Vermeidung von Schleimhautirritationen können Glycerin, Sorbitol, Dextran und Mannitol als Feuchthaltemittel zugesetzt werden.

15 Die bessere Lokalisierung des transmucosalen Systems wird durch einen Zusatz von Geliermitteln wie Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Carbopol, Gelantine, Agar-Agar, Alginat, Tragant, Xanthan und Polyvinylalkohol erreicht.

20 Als Geschmacksverbesserer können bei Bedarf Süßstoffe, Aromaöle und Aromastoffe zugesetzt werden, z.B. Cyclamat, Saccharin, Aspartam, Pfefferminzöl, Fenchelöl, Karamel-, Vanille-, Himbeer-, Waldbeer-, Orangen-, Kirsch-, Zitronen-, Erdbeer-, Limetten- und Multivitaminaroma.

25 Der pH-Wert eines wäßrigen transmucosalen Systems liegt zwischen 3 und 8, insbesondere zwischen 4,5 und 6,5.

Das wäßrige transmucosale System kann gegebenenfalls als isotonische Lösung mit einer
30 maximalen Konzentration von Natriumchlorid von 0,462M vorliegen. Außer Natriumchlorid kann auch Glucose zur Erreichung der Isotonie zugefügt werden.

Der osmotische Druck des wäßrigen transmucosalen Systems kann zwischen 150 und 850 Milliosmoles (mOsm), insbesondere zwischen 200-400 mOsm liegen.

Das transmucosale therapeutische System weist einen Wirkstoffgehalt auf, der zwischen 1-
5 100 mg/ Dosis liegt.

Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert, ohne aber den Erfindungsumfang damit einzuschränken.

10 **Beispiel 1:**

89,5 g Wasser, 1 g Sildenafil, 2,6 g konzentriertes Glycerin, 0,5 ml einer 1% Benzalkoniumchloridlösung und 0,2 g Polysorbat 80 werden mit einem Homomixer (600rpm) 30 Minuten gerührt. 2 g mikrokristalline Cellulose werden zu der Mischung dazu gegeben und
15 weitere 60 Minuten bei 750 rpm gemixt. Anschließend wird durch evtl. Zugabe von Citronensäure und Wasser der pH-Wert der Mischung auf pH = 5,5 eingestellt. Man erhält 100 g einer wäßrigen Suspension.

Beispiel 2:

20 93,8 g Wasser , 1 g Sildenafil, 2 g Propylenglykol, 0,2 g Polyoxyethylen hydriertes Rizinusöl 60 und 0,5 ml einer 1% Benzalkoniumchloridlösung werden mit einem Homomixer (600rpm) 30 Minuten gerührt. 3 g mikrokristalline Cellulose werden zu der Mischung dazu gegeben und weitere 60 Minuten bei 750 rpm gemixt. Anschließend wird durch evtl. Zugabe von
25 Phosphorsäure und Wasser der pH-Wert der Mischung auf pH = 5,5 eingestellt. Man erhält 100 g einer wäßrigen Suspension.

Beispiel 3:

0,9 g Natriumchlorid werden mit 5 g Sildenafilcitrat (entsprechen 3,44 g Sildenafil) in 94,1 g
5 Wasser gelöst. Zur Konservierung werden 0,9 ml einer 1 % Benzalkoniumchloridlösung zur
Mischung zugegeben und mit 1 N HCl auf einen pH-Wert von 4,5 eingestellt.

Beispiel 4:

10 Herstellung einer lyophilisierten Mikrosphärenformulierung:
5 g Kartoffelstärke werden in 95 ml Wasser bei 90 °C gelöst. Eine zweite Lösung wird
hergestellt, indem 3 g Polyethylenglykol in 47 ml Wasser gelöst werden. Diese zweite Lösung
wird auf 70 °C erhitzt und die warme Stärkelösung wird unter Rühren dazu gemischt, so daß
sich eine Emulsion bildet. Wenn sich das Zwei-Phasen-System gebildet hat (Stärkelösung als
15 innere Phase), wird die Emulsion unter ständigem Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt,
wobei die innerer Stärkephase in Form von Gelpartikeln geliert. Die Partikel werden bei
Raumtemperatur abgefiltert und in 100 ml Ethanol gerührt. Anschließend werden die Partikel
erneut abgefiltert und an der Luft getrocknet. Dann werden 140,45 mg Sildenafilcitrat
(entsprechen 100 mg Sildenafil) in 50 ml Wasser gelöst. 480 mg der Stärkemikrosphären
20 werden in 20 ml der Sildenafilcitratlösung dispergiert und 12 ml Wasser dazu gegeben. Die
erhaltene Suspension wird eine Stunde gerührt und dann gefriergetrocknet, um eine
Puderformulierung zu erhalten. Dieser Puder wird intranasal appliziert.

Beispiel 5:

25 Parabenlösung: 2,4 g Methyl-p-oxybenzoat und 600 mg Propyl-p-oxybenzoat werden in 2000
ml Wasser bei einer Temperatur von 80 °C gelöst.
100 ml der Parabenlösung werden in ein 500 ml Meßkolben gegeben. Bei einer Temperatur
von 40 °C werden 4,4 g Glycerin und 2 g Dikaliumglycyrrizat dazu gegeben. Nach Erhalt
30 einer homogenen Lösung wird der pH-Wert mit 1 N Natriumhydroxid auf 6 eingestellt und
dann das Volumen mit der Parabenlösung auf 200 ml aufgefüllt. Nach Zugabe von 140,45 mg
Sildenafilcitrat wird die Lösung langsam aseptisch filtriert und in Spraybehälter abgefüllt.

Beispiel 6:

In einem geeignetem Gefäß, welches mit einem Mixer und einer Heizspirale ausgestattet ist, werden 4 l gereinigtes Wasser auf eine Temperatur von 80 °C erhitzt. In dieser Lösung werden 10 g Nipagin und 1 g EDTA-Dinatrium unter Rühren gelöst und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Dann werden 500 g Sildenafilcitrat (entsprechen 356 g Sildenafil) gelöst und die gesamte Lösung mit 5 %iger Tromethaminlösung auf einen pH-Wert von 6,5 eingestellt. In einem separaten Gefäß werden 200 g Glycerin mit 10 g Carbopol 940 so lange gemischt bis eine homogene Dispersion des Glycerins entstanden ist. Dann werden 4 l Wasser zugefügt und gerührt bis das Polymer vollständig hydratisiert ist. Die beiden Lösungen werden vereint und mit den restlichen 2l Wasser aufgefüllt.

Beispiel 7:

15	Sildenafilcitrat	70,225 mg (entspricht 50 mg Sildenafil)
	Oberflächenaktiver Stoff	
	z.B. Benzalkoniumchlorid	5 mg
	1 N HCl	0,018 ml
	(pH-Einstellung auf 4,5)	

20 demineralisiertes Wasser auf 20 ml

Diese Lösung wird in eine Flasche mit Pumpdosieraerosolvorrichtung oder in eine Druckgaspackung oder in eine Nasentropfenflasche eingefüllt.

Beispiel 8:

25 0,05 g Benzoesäure wird in 45 g frisch abgekochtem und auf eine Temperatur von ca. 60 °C abgekühltem gereinigtem Wasser gelöst. 2,5 g D-(+)-Pantothenylalkohol, 5g Sildenafilcitrat (entspricht 3,44 g Sildenafil) und 0,02 g wasserfreie Citronensäure werden in ein tariertes zweites Gefäß eingewogen und dazu die erkaltete Benzoesäurelösung filtriert. Nach dem Lösen wird mit frisch abgekochtem und wieder erkaltetem gereinigtem Wasser auf 50 g ergänzt.

30

Beispiel 9:

0,9 g Natriumchlorid werden mit 5 g Sildenafilcitrat (entspricht 3,44 g Sildenafil) und 5 g
 5 Dexpanthenol in 89,1 g Wasser gelöst. Zur Konservierung werden 0,9 ml einer 1 %
 Benzalkoniumchloridlösung zur Mischung zugegeben und mit 1 N HCl auf einen pH-Wert
 von 5,5 eingestellt.

Beispiel 10:

10

5 g Sildenafil (entspricht 3,44 g Sildenafil) werden in 95 g eines bei Raumtemperatur
 flüssigen (pflanzlichen) Öls gelöst. Diese wirkstoffhaltige, ölige Lösung kann entweder per
 Spray oder in Form von Nasentropfen appliziert werden.

Beispiel 11:

10 g Sildenafilcitrat (entspricht 6,88 g Sildenafil), 1 g EDTA-Dinatrium, 0,9 g Natriumchlorid
 und 3 g Hydroxymethylcellulose werden mit 85,1 g Wasser zu einer homogenen Lösung
 verarbeitet. Dann wird der pH-Wert mit wasserfreier Citronensäure auf 6,5 eingestellt und mit
 20 Na_2HPO_4 abgepuffert. Die Lösung kann als Nasenspray oder in Form von Nasentropfen
 appliziert werden.

Beispiel 12:

25 Nasenspray/ Nasentropfen

Sildenafilcitrat	140,45 mg (entspricht 100 mg Sildenafil)
Benzalkoniumchlorid	1 mg
40 %ige Natronlauge	pH-Werteinstellung auf 5-7
Natriumchlorid	65 mg
30 Natriumdihydrogenphosphat x 2 H ₂ O	40 mg
EDTA-Dinatrium	5 mg
Povidon	200 mg
Wasser	auf 100 ml auffüllen

Beispiel 13:

Kautablette:

5	Sildenafilcitrat	70,225 mg (entspricht 50 mg Sildenafil)
	Mannitol	200 mg
	mikrokristalline Cellulose	100 mg
	Macrogol 6000	55 mg
	Polyvinylpyrrolidon 90-F	55 mg
10	Carboxymethylcellulose-Natrium	35 mg
	Weinsäure	25 mg
	Magnesiumstearat	25 mg
	kolloidales Siliciumdioxid	20 mg
	Natriumcyclamat	15 mg
15	Aspartam	6 mg
	Limettenaroma	4 mg
	Natriumchlorid	3 mg

Beispiel 14:

20		
	Kautablette:	
	Sildenafilcitrat	140,45 mg (entspricht 100 mg Sildenafil)
	Mannitol	270 mg
	Sorbitol	270 mg
25	Talkum	10 mg
	Maisstärke	120 mg
	Saccharin-Natrium	18 mg
	Magnesiumstearat	18 mg
	Stearinsäure	18 mg
30	Pfefferminzöl	2 mg

Beispiel 15:

Die folgende Zusammensetzung wird zur Herstellung von 1000 an der Mundschleimhaut
 5 haftenden Tabletten (240 mg, 50 mg Sildenafil) verwendet:

	Sildenafilcitrat	70,225 g
	Mannitol	50 g
	Lactose	35 g
10	Hydroxyethylcellulose	26,6 g
	Carboxymethylcellulose-Natrium	25 g
	Cetostearylalkohol	53,4 g
	Wasser	q.s. (ca. 65 g)
	Stearinsäure	18 mg
15	Pfefferminzöl	2 mg

Beispiel 16:

Lutschtablette:

20	Sildenafilcitrat	140,45 mg (entspricht 100 mg Sildenafil)
	hochdisperses Siliciumdioxid	121,40 mg
	Arabisches Gummi	12,80 mg
	gereinigtes Wasser	4,80 mg
	Citronensäure wasserfrei	25,00 mg
25	Carmellose-Natrium	20,00 mg
	Kondensmilcharoma	35,00 mg
	Vanille-Custard-Aroma	10,00 mg
	Himbeeraroma	30,00 mg
	Natriumcyclamat	30,00 mg
30	mikrokristalline Cellulose	65,00 mg
	Talkum	50,00 mg
	Magnesiumstearat	2,00 mg
	D-Glucitol	1327,00 mg

Patentansprüche

1. Transmucosales therapeutisches System mit einem Gehalt an Sildenafil oder einem seiner pharmazeutisch unbedenklichen Salze.
2. Transmucosales therapeutisches System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch Sildenafil als Wirkstoff.
- 5 3. Transmucosales therapeutisches System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch Hydrochloride, Halogenide, Sulfate, Phosphate, Citrate Acetate, Maleate, Succinate, Ascorbate oder Carbonate von Sildenafil als Wirkstoff, insbesondere Sildenafilcitrat.
4. Transmucosales therapeutisches System nach Anspruch 1, 2 oder 3, gekennzeichnet durch Sildenafil oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze als Wirkstoff in
10 Kombination mit weiteren Wirkstoffen.
5. Transmucosales therapeutisches System nach Anspruch 4, gekennzeichnet durch mindestens einen weiteren Wirkstoff, der die Sildenafil- Wirkung verstärkt, insbesondere spezifische und unspezifische Cytochrom P450- Inhibitoren.
6. Transmucosales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
15 gekennzeichnet durch die nasale, buccale und rektale Schleimhaut als Absorptionsort, insbesondere die nasale und buccale Schleimhaut.
7. Transmucosales therapeutisches System nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die nasale Verabreichungsform als Spray (Lösung und Suspension), Tropfen, Gel, Puder oder Creme vorliegt.
- 20 8. Transmucosales therapeutisches System nach Anspruch 6, gekennzeichnet dadurch, daß die buccale Verabreichungsform als Spray (Lösung und Suspension), Lutschtablette, Lutschpastille, an der Mundschleimhaut haftende Tablette oder Oblate und Kaugummi vorliegt.

9. Transmucosales therapeutisches System nach Anspruch 6, gekennzeichnet dadurch, daß die rektale Verabreichungsform als Zäpfchen vorliegt.
10. Transmucosales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Absorptionsverstärker, insbesondere ein- und/oder
5 mehrwertige aliphatische, cycloaliphatische und /oder aromatisch- aliphatische Alkohole mit jeweils bis zu acht C- Atomen, Alkohol/ Wasser- Gemische; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettalkohole mit jeweils 8- 18 C- Atomen; Natriumdeoxycholat; Natriumcaprylat; Natriumcaproat; Natriumlaurylsulfat; Poloxyxylen-9-laurylether; Natriumtaurocholat, Glucuronsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure Dimethyl- β -Cyclodextrin,
10 Permethyl- β -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin, randomisiertes methyliertes β -Cyclodextrin, Carboxymethyl- β -Cyclodextrin, Maltosyl- β -Cyclodextrin, γ -Cyclodextrin, Natriumtaurofusidat, Natriumglykocholat, Laureth-9, α -Lecithin und/ oder Natriumsalicylat
11. Transmucosales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
15 gekennzeichnet durch Lösungsvermittler, Antioxidantien, Konservierungsstoffe, Feuchthaltemittel, Geliermittel, Puffer und Geschmacksstoffe sowie andere übliche Hilfsstoffe als weitere mögliche Bestandteile.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/05465

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/505 A61K9/00 A61K9/02 A61K9/16 A61K47/00
A61K45/06 A61P15/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 30209 A (PFIZER PHARMA ; ITOH AKINORI (JP); NIWA TOSHIYUKI (JP); PFIZER (US)) 16 July 1998 (1998-07-16)	1-3, 6-8, 11
Y	page 2, line 8 - page 3, line 10 page 6, line 14 - page 7, line 26 claims; examples 1-5, EXPERIMENTS; tables 1, 2 — — — — — — / —	1-8, 11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 November 1999

Date of mailing of the international search report

03/12/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

PCT/EP 99/05465

Relevant to claim No.

X	PFIZER, INC: "PRODUCT FACT SHEET: Viagra (sildenafil citrate) Tablets"	1-6,8,11
Y	IMMEDIATE PHARMACEUTICAL SERVICES, INC, 'Online! March 1998 (1998-03), XP002123129 found on the internet <URL:http://www.ipsrx.com/viagra.htm> 12 November 1999 (12.11.99) page 1, line 9 - line 18 page 1, line 43 -page 2, line 33 page 6, line 25 - line 54 page 9, line 35 -page 10, line 6	1-8,11
X	EP 0 463 756 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US))	1-3,6-8,11
Y	2 January 1992 (1992-01-02) page 3, line 19 -page 4, line 29 page 7, line 23 - line 41 example 12	1-8,11
P,X	WO 98 52569 A (PODOLSKI JOSEPH S ;ZONAGEN INC (US)) 26 November 1998 (1998-11-26) page 6, line 11 -page 9, line 19 page 15, line 8 - line 20 claims 1-8; example 1; tables 1-4	1-4,6-9,11
P,X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 130, no. 4, 25 January 1999 (1999-01-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 43379, ITO, AKINORI ET AL: "Tablets rapidly soluble in the oral cavity and manufacture thereof" XP002121794 abstract & JP 10 298062 A (PFIZER PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 10 November 1998 (1998-11-10)	1-3,6-8,11
P,X	WO 99 02161 A (STIEF CHRISTIAN GEORG ;TRUSS MICHAEL CARSTEN (DE); JONAS UDO (DE);) 21 January 1999 (1999-01-21) page 3, line 19 -page 12, line 5 claims; examples 1,2	1-3,6-8,10,11
P,X	WO 99 30688 A (AUFFRET ANTHONY) 24 June 1999 (1999-06-24) page 1 -page 9 page 10, line 1 -page 17, line 11 page 42 -page 56 claims	1-3,6-8,11
P,X	WO 99 20251 A (GEN HOSPITAL CORP) 29 April 1999 (1999-04-29) page 3, line 10 -page 4, line 5 page 9, line 6 -page 10, line 32 claims 1-4.27	1-4,6-8,11

—/—

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/EP 99/05465

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 99 21558 A (VIVUS INC) 6 May 1999 (1999-05-06) page 5, line 12 - line 23 page 10, line 16 - line 18 page 13, line 18 -page 20, line 31; figure 1 claims; examples 1,2	1-4,6-11
P,X	WO 99 27905 A (WATTS PETER JAMES ;DANBIOSYST UK (GB); ILLUM LISBETH (GB)) 10 June 1999 (1999-06-10) page 5, line 28 -page 19, line 9 claims 1-20; examples 1,2,4,5	1-3,6-8, 11
E	EP 0 951 908 A (PFIZER LTD ;PFIZER RES & DEV (IE)) 27 October 1999 (1999-10-27) paragraphs '0004!', '0005!', '0009!'-'0020! claims	1-3,6-8, 10,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/05465

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9830209 A	16-07-1998	AU 4880897 A EP 0941075 A HR 980005 A NO 993315 A	03-08-1998 15-09-1999 31-10-1998 05-07-1999
EP 0463756 A	02-01-1992	AT 121403 T AU 626757 B AU 7915591 A CA 2044748 A,C CN 1057464 A,B CS 9101876 A CY 1971 A DE 69108991 D DE 69108991 T DK 463756 T EG 19651 A ES 2071919 T FI 913017 A,B, HK 219496 A IE 66040 B IL 98482 A JP 2087736 C JP 6041133 A JP 7121945 B KR 9406628 B LU 90360 A NO 178029 B NZ 238586 A PL 166490 B PT 98011 A,B RU 2047617 C US 5346901 A US 5719283 A US 5250534 A	15-05-1995 06-08-1992 19-03-1992 21-12-1991 01-01-1992 15-04-1992 05-09-1997 24-05-1995 31-08-1995 25-09-1995 31-10-1995 01-07-1995 21-12-1991 03-01-1997 13-12-1995 27-11-1995 02-09-1996 15-02-1994 25-12-1995 23-07-1994 03-05-1999 02-10-1995 26-08-1993 31-05-1995 31-03-1992 10-11-1995 13-09-1994 17-02-1998 05-10-1993
WO 9852569 A	26-11-1998	AU 7498098 A	11-12-1998
JP 10298062 A	10-11-1998	NONE	
WO 9902161 A	21-01-1999	AU 3621097 A	08-02-1999
WO 9930688 A	24-06-1999	AU 1570199 A	05-07-1999
WO 9920251 A	29-04-1999	AU 1101299 A	10-05-1999
WO 9921558 A	06-05-1999	AU 1125499 A	17-05-1999
WO 9927905 A	10-06-1999	AU 1253599 A	16-06-1999
EP 0951908 A	27-10-1999	AU 1839099 A	09-09-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05465

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/505 A61K9/00 A61K9/02 A61K9/16 A61K47/00
A61K45/06 A61P15/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 30209 A (PFIZER PHARMA ; ITOH AKINORI (JP); NIWA TOSHIYUKI (JP); PFIZER (US)) 16. Juli 1998 (1998-07-16)	1-3, 6-8, 11
Y	Seite 2, Zeile 8 -Seite 3, Zeile 10 Seite 6, Zeile 14 -Seite 7, Zeile 26 Ansprüche; Beispiele 1-5, EXPERIMENTS; Tabellen 1,2 -/-	1-8, 11

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertätiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertätiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

23. November 1999

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

03/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Epskamp, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PFIZER, INC: "PRODUCT FACT SHEET: Viagra (sildenafil citrate) Tablets"	1-6,8,11
Y	IMMEDIATE PHARMACEUTICAL SERVICES, INC, 'Online! März 1998 (1998-03), XP002123129 Im Internet gefunden: <URL:http://www.ipsrx.com/viagra.htm> 'gefunden 1999-11-12! Seite 1, Zeile 9 - Zeile 18 Seite 1, Zeile 43 -Seite 2, Zeile 33 Seite 6, Zeile 25 - Zeile 54 Seite 9, Zeile 35 -Seite 10, Zeile 6	1-8,11
X	EP 0 463 756 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 2. Januar 1992 (1992-01-02)	1-3,6-8, 11
Y	Seite 3, Zeile 19 -Seite 4, Zeile 29 Seite 7, Zeile 23 - Zeile 41 Beispiel 12	1-8,11
P,X	WO 98 52569 A (PODOLSKI JOSEPH S ;ZONAGEN INC (US)) 26. November 1998 (1998-11-26) Seite 6, Zeile 11 -Seite 9, Zeile 19 Seite 15, Zeile 8 - Zeile 20 Ansprüche 1-8; Beispiel 1; Tabellen 1-4	1-4,6-9, 11
P,X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 130, no. 4, 25. Januar 1999 (1999-01-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 43379, ITO, AKINORI ET AL: "Tablets rapidly soluble in the oral cavity and manufacture thereof" XP002121794 Zusammenfassung & JP 10 298062 A (PFIZER PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 10. November 1998 (1998-11-10)	1-3,6-8, 11
P,X	WO 99 02161 A (STIEF CHRISTIAN GEORG ;TRUSS MICHAEL CARSTEN (DE); JONAS UDO (DE);) 21. Januar 1999 (1999-01-21) Seite 3, Zeile 19 -Seite 12, Zeile 5 Ansprüche; Beispiele 1,2	1-3,6-8, 10,11
P,X	WO 99 30688 A (AUFFRET ANTHONY) 24. Juni 1999 (1999-06-24) Seite 1 -Seite 9 Seite 10, Zeile 1 -Seite 17, Zeile 11 Seite 42 -Seite 56 Ansprüche	1-3,6-8, 11
P,X	WO 99 20251 A (GEN HOSPITAL CORP) 29. April 1999 (1999-04-29) Seite 3, Zeile 10 -Seite 4, Zeile 5 Seite 9, Zeile 6 -Seite 10, Zeile 32 Ansprüche 1-4,27	1-4,6-8, 11
	-/-	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05465

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 99 21558 A (VIVUS INC) 6. Mai 1999 (1999-05-06) Seite 5, Zeile 12 - Zeile 23 Seite 10, Zeile 16 - Zeile 18 Seite 13, Zeile 18 -Seite 20, Zeile 31; Abbildung 1 Ansprüche; Beispiele 1,2	1-4,6-11
P,X	WO 99 27905 A (WATTS PETER JAMES ;DANBIOSYST UK (GB); ILLUM LISBETH (GB)) 10. Juni 1999 (1999-06-10) Seite 5, Zeile 28 -Seite 19, Zeile 9 Ansprüche 1-20; Beispiele 1,2,4,5	1-3,6-8, 11
E	EP 0 951 908 A (PFIZER LTD ;PFIZER RES & DEV (IE)) 27. Oktober 1999 (1999-10-27) Absätze '0004!,'0005!,'0009!-'0020! Ansprüche	1-3,6-8, 10,11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05465

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9830209	A	16-07-1998	AU	4880897 A	03-08-1998
			EP	0941075 A	15-09-1999
			HR	980005 A	31-10-1998
			NO	993315 A	05-07-1999
EP 0463756	A	02-01-1992	AT	121403 T	15-05-1995
			AU	626757 B	06-08-1992
			AU	7915591 A	19-03-1992
			CA	2044748 A,C	21-12-1991
			CN	1057464 A,B	01-01-1992
			CS	9101876 A	15-04-1992
			CY	1971 A	05-09-1997
			DE	69108991 D	24-05-1995
			DE	69108991 T	31-08-1995
			DK	463756 T	25-09-1995
			EG	19651 A	31-10-1995
			ES	2071919 T	01-07-1995
			FI	913017 A,B,	21-12-1991
			HK	219496 A	03-01-1997
			IE	66040 B	13-12-1995
			IL	98482 A	27-11-1995
			JP	2087736 C	02-09-1996
			JP	6041133 A	15-02-1994
			JP	7121945 B	25-12-1995
			KR	9406628 B	23-07-1994
			LU	90360 A	03-05-1999
			NO	178029 B	02-10-1995
			NZ	238586 A	26-08-1993
			PL	166490 B	31-05-1995
			PT	98011 A,B	31-03-1992
			RU	2047617 C	10-11-1995
			US	5346901 A	13-09-1994
			US	5719283 A	17-02-1998
			US	5250534 A	05-10-1993
WO 9852569	A	26-11-1998	AU	7498098 A	11-12-1998
JP 10298062	A	10-11-1998	KEINE		
WO 9902161	A	21-01-1999	AU	3621097 A	08-02-1999
WO 9930688	A	24-06-1999	AU	1570199 A	05-07-1999
WO 9920251	A	29-04-1999	AU	1101299 A	10-05-1999
WO 9921558	A	06-05-1999	AU	1125499 A	17-05-1999
WO 9927905	A	10-06-1999	AU	1253599 A	16-06-1999
EP 0951908	A	27-10-1999	AU	1839099 A	09-09-1999